2.6.7.17 B　その他の毒性試験：復帰突然変異試験（不純物の毒性試験）

添付資料番号：4.2.3.7.6-2

第 2 回アッセイ（主試験）							
代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	復帰変異体のコロニー数（平均）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
活性化系非添加	DMSO	100 μL/plate	116	9	24	18	7
	「類縁物質 A」＊	39.1	112	12	NT	NT	7
		78.1	108	7	23	18	4
		156	118	9	26	16	7
		313†	115	8	23	18	5
		625†	116	7	28	19	7
		1250†	109	11‡	23	20	4‡
		2500†	122‡	11‡	22‡	19‡	7‡
		5000†	NT	NT	23‡	12‡	NT
	AF-2	0.1	NT	NT	NT	559§	NT
		0.01	504§	NT	NT	NT	NT
		0.02	NT	NT	589§	NT	NT
	NaN_3	0.5	NT	303§	NT	NT	NT
	9AA	80	NT	NT	NT	NT	450§
活性化系添加	DMSO	100 μL/plate	122	9	28	27	11
	「類縁物質 A」＊	19.5	118	8	29	27	10
		39.1	123	10	30	24	9
		78.1	141	8	28	30	8
		156	139	10	20	27	11
		313	133	7	28	27	9
		625†	127	8	24	31	12
	2AA	0.5	NT	NT	NT	491§	NT
		1	648§	NT	NT	NT	NT
		2	NT	239§	NT	NT	218§
		10	NT	NT	248§	NT	NT

9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩水和物，2AA：2-アミノアントラセン，AF-2：2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド，NaN_3：アジ化ナトリウム，NT：検査せず

†：被験物質の析出（48 時間インキュベーション後のプレート上）

‡：細胞毒性

§：陰性対照値の 2 倍以上の値

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 C　　その他の毒性試験：染色体異常試験（不純物の毒性試験）

被験物質：「類縁物質A」*

報告書の表題：A Chromosomal Aberration Test of「類縁物質A」* in Cultured Mammalian Cells
試験の種類：染色体異常試験
細胞の種類：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞
代謝活性化系：ラット肝 S9（フェノバルビタール，5, 6-ベンゾフラボン誘導，5%）
溶媒：「類縁物質A」*：ジメチルスルホキシド，陽性対照：注射用水及び生理食塩液
処理：S9 存在下あるいは非存在下での 6 時間処理及び 18 時間回復並びに S9 非存在下での 24 時間連続処理
細胞毒性：全ての処理条件下で細胞増殖率の用量依存的な減少
遺伝毒性：なし

添付資料番号：4.2.3.7.6-3
試験番号：2215-TX-0014
GLP 適用：適
独立して実施した試験数：1
プレート数：2
分析細胞数／培養：染色体構造異常 100 個及び染色体数的異常 100 個
処理日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

次ページに続く

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 C　その他の毒性試験：染色体異常試験（不純物の毒性試験）

添付資料番号：4.2.3.7.6-3

代謝活性化	処理-回復（h）	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞毒性† ［コントロールに対する割合（%）］	構造異常細胞 平均%	数的異常細胞 平均%
活性化系非添加	6-18	「類縁物質 A」＊	0	100	0.5	0.5
			1	96.3	NE	NE
			2	93.4	NE	NE
			2.5	103.1	0.0	0.0
			3	97.2	0.0	1.0
			3.5	84.0	0.5	0.0
			4	51.4	1.0	1.0
			4.5	24.7	NE‡	NE‡
		MMC	0.15	85.1	36.0	0.0
活性化系添加	6-18	「類縁物質 A」＊	0	100	0.0	0.0
			1	106.3	NE	NE
			2	100.4	NE	NE
			2.5	91.2	0.0	0.0
			3	90.7	0.5	0.5
			3.5	82.3	0.0	0.0
			4	58.6	1.0	0.5
			4.5	36.2	NE‡	NE‡
		CP	10	84.5	19.0	0.0
活性化系非添加	24-0	「類縁物質 A」＊	0	100	0.5	0.5
			1	93.7	NE	NE
			2	90.8	1.0	0.0
			2.5	90.0	1.0	0.0
			3	65.1	0.5	0.5
			3.5	52.6	0.0	0.5
			4	19.4	NE‡	NE‡
			4.5	5.7	NE‡	NE‡
		MMC	0.05	71.5	23.5	1.0

CP：シクロホスファミド一水和物，　MMC：マイトマイシン C，NE：検査せず

†：細胞集団倍加（PD）から決定した細胞増殖率に基づく

‡：検査する最高濃度は 50%以上の細胞増殖率を示す最高濃度であるため，染色体異常を検査しなかった。

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17 D　　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

被験物質：ギルテリチニブフマル酸塩

報告書の表題：A Phototoxicity Study of ASP2215 Hemifumarate in Balb/c 3T3 Cells
試験の種類：マウス線維芽細胞を用いる光毒性試験
独立して実施した試験数：2
細胞の種類：マウス線維芽細胞
溶媒：ギルテリチニブフマル酸塩：ジメチルスルホキシド，陽性対照：エタノール
照射条件：UV-A 1.7 mW/cm^2 50 分間（UV-A 5 J/cm^2）
測定／培養条件：ニュートラルレッドの吸光度（540 nm）
細胞毒性：用量依存的な生存細胞数の減少
特記事項：なし
光毒性：なし

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)
試験番号：2215-TX-0006
GLP 適用：非
プレート数：6
分析細胞数／培養：－
処理日：第 1 回アッセイ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び第 2 回アッセイ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

次ページに続く

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

第 1 回アッセイ（用量設定試験）					
処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）
照射なし	ギルテリチニブフマル酸塩	0	0.9151	100	25.720
		3.91	0.9030	98.7	
		7.81	0.8762	95.7	
		15.6	0.8711	95.2	
		31.3	0.1411	15.4	
		62.5	0.0545	6.0	
		125	0.0555	6.1	
		250	0.0566	6.2	
		500	0.0561	6.1	
照射あり	ギルテリチニブフマル酸塩	0	0.8756	100	23.394
		3.91	0.8804	100.5	
		7.81	0.8425	96.2	
		15.6	0.7832	89.4	
		31.3	0.1240	14.2	
		62.5	0.0536	6.1	
		125	0.0523	6.0	
		250	0.0545	6.2	
		500	0.0537	6.1	
次ページに続く					

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

第 2 回アッセイ（主試験）							
処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
照射なし	ギルテリチニブフマル酸塩	0	0.8404	100	14.449	1.018	0.005
		9.49	0.7450	88.7			
		13.3	0.5078	60.4			
		18.6	0.2218	26.4			
		26.0	0.0699	8.3			
		36.4	0.0560	6.7			
		51.0	0.0539	6.4			
		71.4	0.0536	6.4			
		100	0.0531	6.3			
照射あり	ギルテリチニブフマル酸塩	0	0.8240	100	14.208		
		9.49	0.7380	89.6			
		13.3	0.4980	60.4			
		18.6	0.1659	20.1			
		26.0	0.0654	7.9			
		36.4	0.0527	6.4			
		51.0	0.0545	6.6			
		71.4	0.0534	6.5			
		100	0.0520	6.3			
判定†：光毒性なし							
処理条件	陽性対照物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
照射なし	CPZ	0	0.8376	100	34.191	16.760	0.396
		0.391	0.8347	99.7			
		0.781	0.8271	98.8			
		1.56	0.8229	98.2			
		3.13	0.8114	96.9			
		6.25	0.8136	97.1			
		12.5	0.8119	96.9			
		25	0.6873	82.1			
		50	0.0648	7.7			

次ページに続く

2.6.7.17 D　その他の毒性試験：in vitro 光毒性試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-1(参)

処理条件	被験物質	濃度（μg/mL）	吸光度平均値	細胞生存率（%）	IC_{50}（μg/mL）	PIF	MPE
照射あり	CPZ	0	0.7848	100	2.040	16.760	0.396
		0.391	0.7824	99.7			
		0.781	0.7703	98.1			
		1.56	0.5634	71.8			
		3.13	0.1383	17.6			
		6.25	0.0505	6.4			
		12.5	0.0533	6.8			
		25	0.0540	6.9			
		50	0.0513	6.5			

CPZ：塩酸クロルプロマジン，MPE：Mean photo effect，PIF：Photo irritation factor

†：光照射条件と非照射条件の両方で IC_{50} が算出されたため，PIF を用いて結果を判定した。